

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.01.019

· 综述 ·

新生儿发热非常见病因浅析

陶春燕 综述,余加林 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)01-0049-04

Analysis of Unusual Diagnosis in Neonatal Fever

Tao Chunyan, Yu Jialin (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

新生儿正常体温为 36.5 ~ 37.4 ℃,通常只有当体温高于正常并持续 1 h 以上才有临床意义^[1]。新生儿常见发热病因主要为感染相关性病因,其中败血症可占 64%^[2],临床医师对于常见细菌、病毒、真菌等所致感染性疾病的诊断并无困难,但对于导致新生儿发热的非常见病因,由于其临床表现多样且不典型、临床医师经验少、检查手段缺乏或不成熟等诸多原因诊断较为困难。本文将临床所报道的新生儿非常见发热病因进行归纳总结,以便临床医师查阅借鉴。本文收集了近年来收录于 PubMed Database、CBM、中国知网、万方等数据库中新生儿发热相关报道,通过查阅文献佐证,发现新生儿非常见发热病因主要见于虫媒传染病、特殊病毒感染、染色体相关性疾病、母体分娩硬膜外麻醉致新生儿发热等,该类疾病病例报道总数与所收录新生儿非常见发热病例报道总数的比值即为该疾病所占比例,分别为 12/32、8/32、6/32、5/32。

1 虫媒传染病

新生儿发热病例的个案报道多见于虫媒传染病,原因可能在于虫媒传染病发病主要见于青壮年,在儿童中尤其是新生儿中少见,且由于虫媒传染病治疗存在特殊性,延误诊治可致新生儿发生严重并发症,甚至死亡。

1.1 登革热

该病是由登革热病毒经蚊媒传播引起的急性传染病。2013 年 Manoharan Vijoo 等^[3]首先报道了新生儿登革热。报道中,患儿于日龄 21 d 发病,以不规则发热为首发表现,继之出现躯干及四肢紫癜样皮疹、肝脏轻度增大,经完善相关检查发现该患儿血小板减少,血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化的部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长,肝功能明显异常,白细胞计数轻度升高,血培养阴性, TORCH 病原血清学检查阴性,登革热病毒血清学 IgM、IgG 阳性,据此诊断登革热。临床给予静脉补液、输注全血及血浆等治疗后病情好转,紫癜样皮疹最先消退,出院后随访 1 周无不适表现。

1.2 日本斑疹伤寒

该病为主要流行于日本的蜱传播斑疹热群立克次体传染性疾病。Hamaguchi Y 等^[4]报道了年龄最小患儿,该患儿系足月儿,于日龄第 28 天发病,以不规则发热为首发表现,继之全身出现红色斑丘疹并频繁呕吐,辅助检查提示白细胞总数稍高,以淋巴细胞计数升高为主, C-反应蛋白 (C-creative protein, CRP) 水平升高,血小板、PT、APTT、转氨酶水平均正常,结合患儿发病前 5 d 有蜱虫叮咬史,考虑立克次体感染所致败血症。结合患儿叮咬处皮肤及外周血单核细胞立克次体聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 结果、双份血清抗体滴度效价超过 4 倍诊断确认。临床给予氨苄西林+头孢噻肟+二甲胺四环素联合抗感染治疗,2 d 后患儿体温降至正常,治疗 8 d 好转出院。

1.3 回归热

该病是由回归热螺旋体经虫媒传播引起的急性传染病,尤其在人群拥挤、卫生条件差的环境下易于传播。Lawaczek E W 等^[5]报道了 1 例病例,患儿母亲分娩前 18 d 有丛林环境居住史,分娩前 7 d 出现发热、头痛、肌肉疼痛等表现,患儿系足月儿,分娩后以无明显阳性临床表现及常规实验室检查未见明显异常随母亲于院内留查,日龄第 5 天出现不规则发热、血小板及白蛋白水平降低、碱性磷酸酶升高,该患儿临床表现出现时间与 Mulat Yimer 等^[6]报道的相符。在血涂片为明确血小板降低中偶然发现回归热螺旋体而明确诊断,经青霉素静脉给药 10 d 并输注血小板等对症支持治疗后好转出院。

2 其他感染性疾病

2.1 新生儿水痘

由于疫苗的推广应用,新生儿水痘的发病率已很低,年发病率约 2/100 000 ~ 6/100 000^[7]。如果母亲在分娩前 1 ~ 4 周出现水痘,则 50% 新生儿会被感染水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV), 23% 可能出现临床表现^[8]。Kongthavonsakul K 等^[9]报道,患儿系足

月儿,其母分娩前 3 d 接触了疱疹患者,分娩前 1 d 出现类似表现,患儿于生后 6 d 出现不规则发热,生后 12 d 出现疱疹,结合其高危因素及临床表现“新生儿水痘”诊断成立,胸片检查提示双肺浸润性炎症,疱疹液培养发现金黄色葡萄球菌,血培养(-),考虑继发细菌感染,经阿昔洛韦联合氨苄西林+头孢噻肟抗感染治疗后病情好转。随着免疫球蛋白、抗病毒、抗菌药物的使用,新生儿水痘病死率已由 31% 降至 7%,病死患儿主要见于孕周不满 28 周或出生体质量小于 1 000 g 者^[8]。

2.2 人双埃可病毒感染

人双埃可病毒属小 RNA 肠道病毒,近年来该属病毒感染新生儿的情况时有报道。Antonio Piralla 等^[10]从 60 名以发热、烦躁及低反应性为主要表现的新生儿中获取脑脊液标本,通过逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-PCR, RT-PCR)证实 3 例(5%)患儿感染人双埃可病毒,且基因分型均为 3 型。同时 Eyssette-Guerreau S 等^[11]指出感染人双埃可病毒患儿脑脊液标本阳性率高,而血液、尿液、大便等阳性率极低。

2.3 流行性感冒

自 2009 年新一轮猪流感在墨西哥暴发后,近年来不断有变异毒株引起流感发生、传播及流行。Ahmet Sert 等^[12]于 2010 年首先报道了新生儿感染 H1N1,该患儿系足月儿,其一般表现与普通感冒极为相似,辅助检查仅提示 CRP、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平稍升高,胸片示双肺间质浸润性改变,经头孢唑林+庆大霉素联合抗感染治疗 5 d 无效,结合患儿父母近期均有呼吸系统疾病表现,考虑可能为流行性感冒,经完善 H1N1 PCR 检查证实为 H1N1 感染,经抗病毒及对症支持治疗 5 d 病情明显好转出院。

2.4 鲍曼不动杆菌性脑膜炎

鲍曼不动杆菌属广泛存在于自然界中,并且是皮肤黏膜的正常菌群之一。随着抗生素的广泛使用及宿主生存环境的改变,目前鲍曼不动杆菌变异株已成为院内感染的重要致病菌^[13]。在 Jeong H L 等^[14]所报道的病例中,患儿以发热、烦躁为主要表现,包括脑脊液在内的常规检查未见明显异常,鉴于患儿病前有新生儿科住院及抗生素使用史,故经验性使用氨苄西林/舒巴坦抗感染治疗,结果治疗有效。住院第 7 天脑脊液培养结果为多重耐药鲍曼不动杆菌,基于患儿病情好转,在维持原治疗方案下行第 2 次腰椎穿刺,培养结果提示阴性,继续治疗 3 d 病情好转出院。

3 染色体相关性疾病

3.1 外胚层发育不良

该病主要系性联隐性遗传病,也有常染色体隐性遗传的报道,具体病因尚不明确,发病率约 1/17 000,诊断主要依靠典型临床表现及 X-ray 检查,确诊依赖于皮肤

活检^[15]。临床对于该病的报道主要集中于较大儿童及成人,截至目前于新生儿期明确诊断的报道仅数例。最近 Sangita Ghosh 等^[16]报道了涉及新生儿期发病的病例,该患儿系足月儿,自新生儿期起即出现反复发热,严重时发生高热惊厥,并具有特征性外貌,呈现“小老头”面容,皮肤干燥、毛发稀疏、牙齿少且畸形。报道指出对于本病目前尚无特殊治疗,早期识别目的在于减少不必要的抗生素使用、矫正牙齿发育畸形、早期心理干预等,以最大可能提高患儿生存质量。

3.2 慢性肉芽肿性疾病

该病为 X-连锁遗传病,由 CYBB 基因突变导致巨噬细胞功能障碍^[17]。其主要临床表现为各种类型感染,主要诊断方法包括中性粒细胞功能检查、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(triphosphopyridine nucleotide, NADPH)酶活性检测,确诊依靠基因检测^[18]。Davoodi P 等^[19]报道病例为日龄 21 d 足月新生儿,该患儿以发热、轻度呼吸困难为主要表现,入院常规检查仅提示血沉稍高于正常,胸片示双肺散在浸润影,结合患儿母系存在主要累及男性且早发死亡家族史,诊断很快得到明确。因临床发现早,为患儿骨髓移植争取了机会。

3.3 Prader-Willi 综合征

该病为复杂的多系统异常综合征,其发生可能与人类父源 15 号染色体 q11-13 区域异常有关,目前主要采用 1993 年 Holm 提出的诊断标准,标准指出该病新生儿期主要表现为肌张力低下、吮吸无力、喂养困难、体质量增加缓慢等。王卫凯等^[20]所报道患儿系足月儿,除肌张力低下、喂养困难、体质量增加缓慢外,主要表现为无明显诱因发热,经充分抗感染治疗无效,考虑染色体相关疾病可能,完善染色体检查而明确诊断。结合该病发病机制、病理生理变化,患儿发热系中枢病变可能性大,故抗感染治疗无效。

3.4 先天性肾性尿崩症

该病系 X-连锁隐性遗传病,由 AVPRV2 或 AQP2 基因突变^[21]导致肾脏对抗利尿激素(Anti-diuretic, ADH)无反应或低反应。Schrager G O 等^[22]报道了首例病例,也是目前唯一一例新生儿确诊病例。患儿系足月儿,以发热、烦躁为主要表现,血、脑脊液、痰液、大便等病原学检查结果均阴性,血钠、血氯高于正常,血钾为正常高限,尿比重偏低,头颅平片、胸片、泌尿系平片均未见明显异常,经氨苄西林+庆大霉素联合抗感染治疗无效。入院第 3 天,医师发现患儿仅在不能按时喂养时出现发热,考虑尿崩症可能,ADH 试验证实为肾性尿崩症,经氯噻嗪治疗 40 h 患儿体温降至正常,隔周复查相关指标,血电解质渐恢复正常,但尿比重随访至生后 4 个月仍低于正常水平。

4 硬膜外麻醉、分娩期母体发热与新生儿发热及败血症的相关性

目前剖宫产主要采用椎管内麻醉,其中单纯硬膜外阻滞应用较为广泛,虽近年来发现腰硬联合麻醉效果明显优于硬膜外麻醉^[23],但后者在不少医院,尤其是三甲医院应用仍较普遍,故现将与可能导致新生儿发热和/或败血症的相关因素简介如下。

4.1 硬膜外麻醉是新生儿发热的独立危险因素

Agakidis C 等^[24]通过病例对照研究发现硬膜外麻醉组新生儿发热概率明显高于非硬膜外麻醉组(14.2% vs 3.1%, $P < 0.01$),硬膜外麻醉组新生儿发热持续时间多为 1 h,最长不超过 5 h。该研究同时指出硬膜外麻醉组新生儿发生败血症的概率亦明显高于非硬膜外麻醉组(11.7% vs 2.5%, $P < 0.01$)。

4.2 新生儿产时发热及产后败血症可能与经硬膜外麻醉的母体分娩时发热相关

Wassen M M 等^[25]在 Agakidis C 研究基础上通过病例对照研究回顾性分析了新生儿产时发热及产后败血症与硬膜外麻醉及分娩时母体发热的相关性,结果表明硬膜外麻醉组与非硬膜外麻醉组在新生儿发热及新生儿败血症发生率方面与 Agakidis C 报道相符。另外,发热母体与新生儿败血症发生率的相关明显高于非发热母体。而经硬膜外麻醉母体发热概率可达 15% ~ 20%^[26]。因此得出新生儿败血症与硬膜外麻醉的相关性可能由母体分娩时发热所介导的结论。

综上所述,疾病早期诊断需详细询问病史,并结合临床表现、传染性疾病预防特征、有效的实验室及影像学检查。另外,所报道发热新生儿以足月儿为主,这可能与早产儿体温调节中枢发育不完善及全身免疫反应低下等原因有关。至于早产儿类似疾病的早期诊断则需要更多临床医师共同探索。

参考文献:

- [1] Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 16th Edition. Beijing: Science Press, 2001: 487-488.
- [2] Hofer N, Muller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis [J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(4): 486-490.
- [3] Manoharan Vigoo, Ramalingam Raja, Chandrase-Karan Venkatesh, et al. Dengue Hemorrhagic Fever with Discolored Leg Syndrome in a Neonate [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(8): 833-834.
- [4] Hamaguchi Y, Shirakawa T, Kuwatsuka Y, et al. A neonatal case of Japanese spotted fever [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(11): 1286-1287.
- [5] Lawaczek E W, Mead P S, Schrieffer M E, et al. Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child-colorado, 2011 [J]. *MMWR*, 2012, 61(10): 174-176.
- [6] Mulat Yimer, Wondemagegn Mulu, Workneh A yalew, et al. Louse-borne relapsing fever profile at Felegehiwot referral hospital, Bahir Dar city, Ethiopia: a retrospective study [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 250-253.
- [7] Khandaker G, Marshall H, Peadon E, et al. Congenital and neonatal varicella: impact of the national varicella vaccination programme in Australia [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96: 453-456.
- [8] Lamont R F, Sobel J D, Carrington D, et al. Varicella zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy [J]. *BJOG*, 2011, 118(10): 1155-1162.
- [9] Kongthavonsakul K, Washington C H, Pruksachatkun C, et al. A 12-day-old male newborn with extensive vesicles and fever [J]. *BMJ Case Rep*, 2011. doi: 10.1136/bcr.11.2011.5211.
- [10] Antonio Piralla, Bianca Mariani, Mauro Stronati, et al. Human enterovirus and parechovirus infections in newborns with sepsis-like illness and neurological disorders [J]. *Early Human Development*, 2014, 90S1: S75-S77.
- [11] Eyssette-Guerreau S, Boize P, Thibault M, et al. Neonatal parechovirus infection, fever, irritability and myositis [J]. *Archives de Pédiatrie*, 2013, 20(7): 772-774.
- [12] Ahmet Sert, Abdullah Yazar, Dursun Odabas, et al. An unusual cause of fever in a neonate: Influenza A (H1N1) Virus Pneumonia [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2010, 45(7): 734-736.
- [13] Chan M C, Chiu S K, Hsueh P R, et al. Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 1-7.
- [14] Jeong H L, Yeom J S, Park J S, et al. *Acinetobacter baumannii* isolation in cerebrospinal fluid in a febrile neonate [J]. *The Turkish Journal of pediatrics*, 2011, 53(4): 445-447.
- [15] Kumar K, Shetty D C, Dua M, et al. An insight into the genesis of hypohidrotic ectodermal dysplasia in a case report [J]. *Case Rep Dent*, 2012, 2012(28): 1074-1077.
- [16] Sangita Ghosh, Epsita Ghosh, Surabhi Dayal. Autosomal recessive anhidrotic ectodermal dysplasia: a rare entity [J]. *Indian J Dermatol*, 2014, 59(4): 422-424.
- [17] Kang E M, Malech H L. Advances in treatment for chronic granulomatous disease [J]. *Immunol Res*, 2009, 43(1-3): 77-84.
- [18] Huan X U, Wen Tian, Shu-Juan Li, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland China [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(6): 633-641.
- [19] Davoodi P, Wright S A, Brown E V, et al. rare diagnosis in a neonate who presents with fever [J]. *Clin Pediatr*, 2015, 54(1): 91-93.
- [20] 王卫凯, 安晓武, 张婷婷, 等. 以“发热”为特征的新生儿 Prader-Willi 综合征例报道 [J]. *中国优生优育*, 2013, 19(6): 531-532.
- [21] Park Y J, Balk H W, Cheong H I, et al. Congenital nephrogenic diabetes insipidus with a novel mutation in the aquaporin 2 gene [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(4): 596-598.
- [22] Schrager G O, Josephson B H, Fine B F, et al. Nephrogenic diabetes insipidus presenting as fever of unknown origin in the neonatal period [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1976, 15(11): 1181-1183.

1070-1072.

- [23] 李学军. 腰-硬联合麻醉与硬膜外麻醉在剖宫产术中的比较 [J]. 当代医学, 2012, 18(2): 57.
- [24] Agakidis C, Agakidou E, Philip Thomas S, et al. Labor epidural analgesia is independent risk factor for neonatal pyrexia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(9): 1128-1132.
- [25] Wassen M M, Winkens B, Dorssers E M, et al. Neonatal sepsis

is mediated by maternal fever in labour epidural Analgesia [J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34: 679-683.

- [26] Richard A Polin. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. Pediatrics, 2012, 129 (5): 1005-1015.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2014-09-29 修回日期:2014-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.01.020

• 综述 •

肠道病毒 71 型变异的研究进展

胡云鸽 综述, 刘泉波 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R373.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)01-0052-04

The Research Progress of EV71 Variation

Hu Yunge, Liu Quanbo (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 属于嗜神经的小 RNA 病毒, 是引起手足口病 (hand-foot-and-mouth disease, HFMD) 的主要病原之一, 同时也是引起重症 HFMD 的主要病原。自 1969 年 EV71 首次被发现以来, 在世界范围内引起 HFMD 周期性的暴发流行, 且与无菌性脑炎、急性非迟缓性瘫痪、脑干脑炎及神经源性肺水肿等严重神经系统并发症密切相关。近年来手足口病发病率大幅增长, EV71 相关的重症手足口病病例亦逐年增多, 严重危害儿童的生命健康。目前尚无针对 EV71 的抗病毒药物及有效的疫苗。本文旨在从分子生物学角度对肠道病毒 EV71 的流行病学演变、病原变异趋势进行综述, 为更好地预防和控制 EV71 相关 HFMD 及疫苗的研制提供理论依据。

1 EV71 及其分类

EV71 是肠道病毒属成员, 为无包膜的单股正链 RNA 病毒, 基因组约含 7 500 个核苷酸。仅有一个开放阅读框 (ORF), 编码由 2 194 个氨基酸组成的多聚蛋白。多聚蛋白裂解为 P1、P2、P3 三个特定区域, P1 编码四个结构蛋白 (VP1、VP2、VP3 和 VP4), P2、P3 则编码七个非结构蛋白 (2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D)。肠道病毒的结构蛋白与病毒受体的识别、绑定和进入宿主细胞密切相关。在结构蛋白中, 暴露在最外部、免疫位点集中, 且特异性中和抗原位点均位于 VP1 区。因此, 对肠道病毒的实验及分子流行病学研究主要集中在其衣壳蛋白 VP1 上。非结构蛋白则在病毒复制过程中发挥重要作用

用^[1]。根据病毒衣壳蛋白 VP1 区的核酸序列差异可分为 A、B、C、D 四个基因型, 其中 A 型仅包含 BrCr 株, 即 EV-71 原型株; B 型、C 型进一步分为 B0 ~ B5、C1 ~ C5 共 10 个亚型, 其中 C4 还可分为 C4a 和 C4b 亚型^[2]。

2 EV71 亚型的演变规律

引起手足口病流行的 EV71 亚型随时间的变迁不断变化。1969 年 EV71 A 基因型首次在美国加利福尼亚州分离, 并成为之后几年的优势流行株, 而 1970-1988 年流行的主要菌株为 B 型。1988 年后则被新兴的 C 型菌株所取代。亚太地区手足口病首次于 1997 年在马来西亚暴发流行, 优势流行株为 B3、B4, 2000 年后 B4 和 C1 成为优势菌株, 而 2003-2005 年则以 B4 和 B5 为主。1998 年中国台湾分离的 EV71 C2 型菌株取代 B 型菌株成为当年的优势菌株 (在 1997-2002 的日本、1999 年的澳大利亚也有类似报道), 随后 B4 型菌株成为 2000-2003 年该地 HFMD 暴发流行的优势菌株。自此台湾再无 C 亚型菌株的报道, 直至 2004 年一种新亚型 (C4) 出现^[3], 而 2008 年后 B5 型菌株则成为该地区的优势株菌株。综上所述, 1986-2008 年台湾地区的 EV71 优势流行株在 B、C 亚型之间相互转换。

中国大陆 EV71 相关的 HFMD 大规模暴发流行起于 2007 年山东省临沂市, 2008 年后便在全国范围内迅速流行。有研究^[3]表明, C4 亚型菌株是 1998 年后中国大陆主要的流行菌株, 其中 1998-2004 年以 C4b 型菌株为主, 2004 年后逐渐被 C4a 菌株所取代 (见表 1)。马来